CHRONISCHER HEREDITÄRER HÄMOLYTISCHER IKTERUS MIT TÖDLICHEM AUSGANG

✱

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU WÜRZBURG

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

vorgelegt von

ADOLF JESTÄDT

aus

Fulda-Kohlhaus

im Mai 1925

1 9 2 6

Druck von Gebrüder Memminger, Würzburg

Angenommen von der
medizin. Fakultät der Universität Würzburg und mit
Genehmigung der Fakultät gedruckt.

Referent: Professor Dr. Nonnenbruch
und Professor Dr. Morawitz.

MEINEM VATER GEWIDMET.

Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus ist eine Erkrankung, die auf die Lebensdauer im allgemeinen keinen beschränkenden Einfluß ausübt. Die zur Sektion gelangten Fälle von erwähnter Krankheit sind deshalb sehr gering; Meulengracht sammelte in der Literatur 9 Fälle, die Sektionsprotokolle ergaben aber, daß die betreffenden Patienten sämtlich an intercurrenten Leiden gestorben waren und nicht an der Grundnoxe selbst. Schon Minkowski erkannte das, indem er in seinen Wiesbadener Veröffentlichungen vom Jahre 1900 schreibt: „es handelt sich um eine ganz eigentümliche angeborene Affektion, die unter dem Bilde eines lebenslänglichen Ikterus mit andauernder Urobilinurie, Milzhyperplasie und Siderosis der Nieren einhergeht, evident auf einer hereditären Anlage beruht und die Lebensdauer nicht zu verkürzen scheint." Auch Chauffard verleiht dieser Erkenntnis Ausdruck in den Worten: „Die davon Befallenen sind mehr gelb als krank." Die oben erwähnten Obduktionen waren an Komplikationen zugrunde gegangen, z. B. nach Frühgeburt mit toter Frucht, ferner durch Pneumonie, Perikarditis, Tuberkulose, Lymphogranulomatose, Nephritis und Tod nach Splenektomie. Ich möchte nun, was von Interesse sein dürfte, einen sicheren Fall von chronischem hereditären hämolytischen Ikterus beschreiben, der während einer akuten Exacerbation (Krise) der Krankheit zum exitus kam und zur Sektion gelangte. Neuerdings berichtet Ryser ebenfalls einen Fall von chronischem hereditären hämolytischen Ikterus mit tödlichem Ausgang im hämolytischen Anfall. Auch Gänsslen teilt 2 Fälle von allerdings nicht familiärem hämolytischen Ikterus mit, die an der Grundkrankheit selbst zugrunde gingen und nicht infolge eines komplizierenden Leidens. Bevor ich zu meinem Fall komme, möchte ich kurz auf das Krankheitsbild und die zur Zeit darüber herrschenden Anschauungen eingehen.

Minkowski hat als erster den Krankheitsbegriff des chronischen hereditären hämolytischen Ikterus näher umgrenzt. Der Name chron. hereditär hämolytischer Ikterus ist von Chauffard eingeführt, der sich überhaupt um die Präzisierung der Symptome sehr verdient gemacht hat. Als identisch mit dem angeborenen chron.

hereditären hämol. Ikterus müssen Fälle angesehen werden, die z. B. ein Familienglied befallen, dessen Vorfahren noch nie Zeichen der in Rede stehenden Erkrankung geboten haben, bei denen also die Krankheit zum ersten Male in Erscheinung tritt; da die davon Befallenen die Krankheit weitervererben und die Symptome und Erfolge nach der Milzexstirpation durchaus übereinstimmen, müssen diese isolierten Fälle als die Stammfälle der manifest hereditären angesehen werden. Dieser angeborenen Form des chronischen hereditären hämolyt. Ikterus stellten französische Forscher sehr bald eine erworbene gegenüber mit einem der ersteren ganz analogen Symptomenbild. Namentlich Widal und dessen Schüler Abrami und Brulé haben auf solche Fälle hingewiesen. Chauffard und andere Autoren konnten mehrfach als Ursache des erworbenen hämolytischen Ikterus Tuberkulose und Syphilis anschuldigen. Meulengracht, der alle bisher als erworbener hämolytischer Ikterus publizierten Fälle einer eingehenden kritischen Sichtung unterwarf, kam zu dem Ergebnis, daß unter obiger Bezeichnung vielfach ganz verschiedene Krankheiten zusammengefaßt wurden. Ein Teil der Fälle erwies sich z. B. als perniciöse Anämien, bei denen die hämolytischen Symptome (Milztumor, Ikterus usw.) permanent oder vorübergehend stark ausgesprochen waren. Zwischen beiden Erkrankungen besteht zweifellos eine gewisse Ähnlichkeit, welche Anschauung besonders von Eppinger vertreten wird. Hier wie dort leben die vermehrt gebildeten roten Blutkörperchen nur kurz und finden in der Milz ihren Untergang; damit sind die Analogien aber auch erschöpft. Nie entsteht bei hämolytischem Ikterus eine Insufficienz der Blutbildung, das Knochenmark ist viel leistungsfähiger wie das der Kranken mit perniciöser Anämie. Herabsetzung der Resistenz ist ja mit der Biermer'schen Anämie ohne weiteres in Einklang zu bringen. Jeder akute oder chronische Zustand, in dessen Verlauf erhöhter Blutzerfall im Körper entsteht, kann begleitet sein von einem Ikterus hämolytischer Natur, wenn der Blutzerfall hochgradig genug ist. Durch gewisse Blutgifte (Toluylendiamin) läßt sich experimentell hämolytischer Ikterus erzeugen, indem durch das Gift erhöhter Blutzerfall einsetzt. Ähnlich ist es auch bei der perniciösen Anämie; sie ist zum Teil destruktiv oder hämolytisch und oft von geringem Ikterus begleitet, der meist während der schlechten Perioden auftritt, indem zu jenen Zeiten der

Blutzerfall am stärksten ist. Weitere als erworben veröffentlichte Fälle konnte Meulengracht als toxische Graviditätsanämien eliminieren, wieder andere als syphilitische, Malaria- und septische Anämien; auch fanden sich megalosplenische Leberzirrhosen, darunter Morbus Banti, chronische Angiocholitiden mit Milztumor, also Krankheiten, bei denen gelegentlich die Zeichen eines chronischen hereditären hämolytischen Ikterus und ganz besonders das Symptom der herabgesetzten Restistenz nachweisbar sind; gerade das letzte Symptom kann bei allen hyperhämolytischen und damit hyperregeneratorischen Zuständen auftreten, doch ätiologisch sind das ganz andere Krankheiten, sie sind exogen bedingt, während die chronische hereditäre Erkrankung constitutionelle oder endogene Grundursache zeigt. Neben diesen Fällen von erworbenem hämolytischen Ikterus mit bekannter oder relativ bekannter Entstehung wurden solche ohne nachweisbare Ursache mitgeteilt; Brulé benennt sie als primäre oder kryptogenetische Formen. Es können das echte Fälle von chron. hereditären hämolytischen Ikterus sein, die erst in späteren Lebensjahren scheinbar ohne Heredität auftreten; bei dieser Annahme wäre die Krankheit also schon lange angeboren vorhanden, aber erst später bemerkt und erkannt worden. Die Anlage aber ist germinativ und demnach erblich, und daraus würde zu folgern sein, daß auch diese erworbenen Fälle vererbt werden müßten; der erworbene hämolytische Ikterus ist aber nicht vererbbar, Meulengracht konnte das an eigenen Fällen bestätigen. Dieser Umstand weist deutlich darauf hin, daß die erworbene kryptogenetische und die hereditäre Form des hämolytischen Ikterus nicht der gleichen ätiologischen Krankheitseinheit zugehören. Jedenfalls die Symptomenbilder des erworbenen und des angeborenen hämolytischen Ikterus sind ungefähr einander gleich. Der chronische hereditäre hämol. Ikterus scheint als dominierende Eigenschaft in gleicher Weise vererbt zu werden, wie verschiedene andere echte vererbliche Krankheiten, aber nicht wie bei der Hämophilie nur auf das männliche Geschlecht, sondern auf beide Geschlechter. Die Krankheit wird sich durchschnittlich bei der Hälfte der Kinder der Patienten wiederfinden, die andere Hälfte bleibt frei, und kein Nachkomme dieser Hälfte wird krank (Meulengracht, Gänsslen).

Wir kommen jetzt zur Besprechung der Symptome beim chron. hereditären hämol. Ikterus, und zwar beginne

ich mit der Schilderung der Allgemeinsymptome. Bei vielen, die an hämol. Gelbsucht leiden, sind die Symptome so wenig ausgesprochen, daß den Betreffenden ein Gefühl von Kranksein gar nicht bewußt wird; bei flüchtiger Beobachtung machen sie auch kaum einen sonderlich anämischen oder ikterischen Eindruck. Andere Patienten hingegen klagen besonders über Müdigkeit und Mattigkeit; oft kommen Schmerzen in der Milz und Leberregion — Pseudogallensteinkoliken — hinzu, die nach sogenannten schlechten Perioden auftreten oder auch durch wirkliche Gallensteinanfälle provoziert sind. Begleitende Cholelithiasis ist bei chron. hereditären hämol. Ikterus relativ häufig, auch mein nachher zu schildernder Fall war damit combiniert. Die schlechten Perioden (Exacerbationen), die einmal mehr protrahiert sind, ein anderes Mal sehr akuten Charakter tragen, können schwach oder stark sein und wechseln ab mit Remissionen. Zur Zeit der Perioden treten die Symptome Anämie und Milztumor, ferner die subjektiven Symptome sehr in den Vordergrund. Die akuten Verschlimmerungen zeigen einen besonders schweren Charakter, sie werden „Krisen" genannt. Während dieser werden die Anämie, der Milztumor, der Ikterus, ferner das Sinken der Hämoglobinwerte und das parallel damit gehende Abnehmen der roten Blutzellen sowie gelegentliches Fieber besonders auffällig. Eine Erklärung für die Exazerbationen gibt folgende Vorstellung: Ununterbrochen gehen beim hämolytischen Ikterus zahlreiche Blutkörper hauptsächlich in der Milz zugrunde, und das hyperfunktionierende Knochenmark ist bestrebt, diese Verluste wieder wettzumachen; der Blutkörperzerfall verläuft oft ganz gleichmäßig, das sind die Fälle, die keine Beschwerden machen, wo der Krankheitszustand stationär ist; wenn aber irgendwelche äußere Einflüsse wie psychische Erregungen, körperliche Überanstrengungen, Kälte, Menstruation und Gravidität sowie Infektionen die Hämolyse in der Milz anfallsweise steigern, dann äußern sich diese Störungen in mehr oder weniger akuten Exacerbationen des Krankheitszustandes, auch Salvarsaninjektionen können hämolytische Anfälle hervorrufen (Gänsslen). Während des Anfalls findet sich starke Milz- und oft auch Lebervergrößerung, das hochgradige Sedimentum lateritium im Urin wird für den Anfall geradezu als charakteristisch angesehen (Gänsslen). Oft finden sich die Erscheinungen einer hämorrhagischen Diathese, häufig Zahnfleisch-Nasenblutun-

gen (Rumpel-Leede), weiterhin Neigung zu Hauterkrankungen. Die Anfallsschmerzen werden ins oberste Abdomen lokalisiert und zweifellos hervorgerufen durch Perisplenitis und die Spannung der Milz, die sich auch bei Druck empfindlich erweist (Gänsslen); manchmal mag auch eine Hyperämie der Leber die Schmerzen verursacht haben. Diese Krisen wurden zuerst bei den erworbenen Fällen beschrieben, sie finden sich aber in gleicher Stärke bei den hereditären Formen.

Ich komme nun zur Beschreibung der Cardinalsymptome des hereditären hämolytischen Ikterus. Schon vor Minkowski spricht Wilson bei der Schilderung eines offenbar chron. heredit. hämol. Ikterusfalles von der begleitenden Anämie. Chauffard war der erste, der den chron. h. hämol. Ikterus unter die Blutkrankheiten einreihte. Später wird in allen Veröffentlichungen über diese Krankheit der hämatologische Befund angeführt; stets findet sich geringere oder stärkere Anämie. Bei chron. hereditären hämolyt. Ikterus ist also fast regelmäßig die Hb-Menge vermindert, und Hand in Hand damit geht eine parallele Herabsetzung der roten Blutkörperzahl, woraus folgt, daß der Index um 1 sich bewegt; die Werte neigen sicher etwas nach unten, das ist die Folge der Perioden, bei denen Remissionen im Grade der Anämie eintreten, es steigt dann der Hb-Wert langsamer an als die Zahl der roten Blutkörperchen, welches Verhalten bei den meisten Anämien statthat (Meulengracht). In seltenen Fällen bestehen normale Blutwerte (Elliot und Kanavel); häufiger kommen etwas höhere Grade der Anämie vor (1½ Millionen Erythrozyten) (v. Krannhals, Benjamin und Sluka). Je nach der Stärke der Anämie sind subjektiv anämische Beschwerden mehr oder minder ausgeprägt, z. B. Kurzatmigkeit, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Menstruationsstörungen, Müdigkeit, anämische Geräusche über dem Herzen und Neigung zu Ödemen. Das Trockenpräparat ergibt beim chron. hereditären hämolyt. Ikterus Veränderungen, die die Diagnose erleichtern. Zunächst findet man fast stets Anisocytose und sehr oft Polychromasie; beide Erscheinungen sind am stärksten in Fällen mit höherer Anämie. Ferner trifft man ganz selten Normoblasten, ja sogar einmal Megaloblasten, mühevolles, zeitraubendes Suchen ist zu ihrer Auffindung notwendig. Weiterhin sind meist Kernreste — Jollykörperchen und Cabot'sche Ringe — vorhanden, ganz besonders in grö-

ßeren und leicht polychromen, also jungen Blutzellen. Das Auftreten der aufgezählten Merkmale wird von vielen Autoren als Ausdruck einer forcierten und deshalb atypischen Regeneration der roten Blutkörper gedeutet (Meulengracht).

Ein von Chauffard eingeführtes Symptom, die vitalfarbige Substanz, stellt das Auftreten eigenartiger Bildungen in roten Blutzellen dar; die vitale Färbung kann man nach Pappenheim einfach vornehmen, indem man etwas Methylenblau auf dem Objektträger eintrocknen läßt und dann ein Tröpfchen Blut darauf bringt. Normale Erythrocyten nehmen den Farbstoff nicht an, beim chron. hereditären hämolytischen Ikterus trifft man im Innern vieler Erythrocyten blaue Körnchen und fädige Gebilde, welche die sogenannte „substantia reticulofilamentosa" darstellen; Blutzellen, die diese enthalten, werden auch als „hématies-granuleuses" bezeichnet (Chauffard). Diese finden sich auch bei manchen Blutkrankheiten, die gelegentlich auch mal hämolytischen Ikterus zeigen können. Die vitalfarbige Substanz ist wie die Polychromasie plasmatischer Natur und nicht als Kernrest aufzufassen, da sie auch bei kernhaltigen roten Blutkörperchen vorkommt; vitalfarbige und polychrome Substanz werden allgemein als identisch angesehen. Pfuhl sagt: Die körnig-fädige Substanz ist die vital darstellbare Form der Polychromasie, beide sind als Ausdruck des Inhalts der Blutkörperchen an basophilem Protoplasma anzusehen, beide sind Äußerungen eines hyperaktiven Zustandes im Knochenmark." Der Nachweis der vitalfarbigen Substanz gestattet auch zu entscheiden, ob ein Ikterus hämolytischer Natur ist oder nicht, also bei positivem Ausfall ist die hämolytische Natur eines Ikterus nahezu sicher. Bei Biermer'schen Anämien und Graviditätsanämien, die gelegentlich mit hämolytischem Ikterus einhergehen, ist ihr Auftreten ohne differentialdiagnostische Bedeutung, sie beweisen dann nur eine im Knochenmark sich abspielende forcierte Regeneration.

Ein weiteres von Chauffard zuerst wahrgenommenes Symptom des chron. familiären hämol. Ikterus ist die Mikrocytose; der Durchmesser der roten Blutzellen ist bei dieser Krankheit fast konstant verringert, die Roten nähern sich der Kugelform, dabei ist aber der Hb-Wert nicht parallel der Verkleinerung des Durchmessers herabgesetzt, sondern durchaus normal, die Blutkörper sind

eben meist etwas dicker als gewöhnlich und gleichen so den Ausfall an Diameter aus (Nägeli und Alder); H. C. Gram kam zu gleichen Untersuchungsergebnissen. Nägeli sieht mit Alder in dieser speciellen Form von Blutkörperchen einen Beweis für ihre primäre Veränderung und Minderwertigkeit, auch Chauffard hatte das angenommen, doch andere erklären sie als Regenerationserscheinung. Hamburger nimmt an, daß eine Reihe von Veränderungen im umgebenden Medium durch Diffusion auch Veränderungen der Größe der Blutzellen bewirke, daß also die Mikrocytose entstanden sei durch Einwirkung gewisser im Kreislauf vorkommender hypothetischer Stoffe auf die Blutkörper. Im Gegensatz zur Mikrocytose beim chron. häm. Ikterus sind beim Retentionsikterus die roten Blutzellen vergrößert. (Gram, Chauffard.) Die Vergrößerung kommt mit dem Ikterus und schwindet mit demselben; es beweist diese Abhängigkeit, daß die Mikrocytose eine Veränderung der im Blute zirkulierenden Blutzellen darstellt und nicht als Regenerationsphänomen anzusehen ist; es kreisen beim Retentionsikterus wohl Stoffe im Blut, die die Diffusion zwischen den Blutkörperchen und ihrer Umgebung derartig gestalten, daß letztere größer werden.

Für das wichtige Symptom der Resistenzverminderung ist wiederum Chauffard Autor; er fand, daß beim chron. hered. hämol. Ikterus die Erythrocyten nach der Methode von Hamburger ihr Hämoglobin bei bedeutend höheren NaCl-concentrationen abgaben als normal, d. h. daß die osmotische Resistenz der Erythrocyten herabgesetzt ist. Normal beginnt die Hämolyse der Roten erst in einer NaCl-lösung von 0,44% und ist etwa bei 0,28% vollendet, welche Werte die Resistenzbreite der Erythrocyten gegenüber osmotischen Einflüssen anzeigen. Bei der chron. hered. hämolytischen Anämie ist die Resistenzbreite erheblich erweitert, indem die Minimumresistenz stark nach oben gerückt ist; schon bei einer Concentration von 0,7—0,6% NaCl beginnt die Auflösung, und bei etwa 0,3% ist sie beendet. Diese Resistenzverminderung fällt gerade deshalb so auf, weil bei anderen Ikterusformen Resistenzerhöhung vorhanden ist. In der Regel ist die Herabsetzung der Resistenz stark ausgesprochen, zeitweise ist sie relativ gering, ganz vereinzelt scheint sie ganz gefehlt zu haben (Elliot und Kanavel). Das Symptom ist für chron. hered. hämol. Ikterus nicht pathognomonisch, aber doch fast konstant nachweisbar; es kann

sich auch — freilich geringer — bei verschiedenen anämischen Zuständen finden und auch beim erworbenen hämol. Ikterus. Resistenzverminderung besteht zusammen mit hohen und niedrigen Hb-werten, es existiert also keine Parallele zur Anämie. Desgleichen fehlt jede Beziehung zur Blutkörpergröße in dem Sinne, daß etwa die kleinen Zellen weniger widerstandsfähig wären als die großen. Chauffard nahm ursprünglich an, daß die jungen unreifen Blutzellen weniger resistent seien und deshalb leichter der Resistenzprüfung erlägen, doch eigene Untersuchungen überzeugten ihn, daß seine Annahme den Tatsachen nicht entspreche. Ein hervorragendes Kennzeichen der unreifen roten Blutzellen ist ihre vitalfarbige Substanz; es zeigt sich aber, daß diese ganz gleichzeitig und in gleicher Weise hämolysieren wie die ungefärbten Blutkörperchen. Das Resistenzphänomen ist vielmehr so zu erklären, daß die Blutkörper Haufen von Einzelindividuen bilden, von denen einige mehr, die anderen weniger resistent sind, und diese letzteren beginnen, am frühesten ihr Hämoglobin abzugeben, die anderen halten es länger zurück; es besteht demnach eine physiologische Variationsbreite (Meulengracht). Gänsslen erklärt die Resistenzverminderung folgendermaßen: „Die Kugelgestalt der Erythrocyten (Nägeli und Alder) ist die Form, welche bei größtem Inhalt die kleinste Oberfläche hat, sie beherbergt größtes Volumen des Paraplasmas in der kleinsten Hülle. Beim Spannungsausgleich der osmotischen Kräfte werden die Erythrocyten bestrebt sein, mehr Wasser aufzunehmen als normale rote Blutkörperchen, was zu der Größe ihrer Hülle im Mißverhältnis steht und in frühzeitigem Platzen der Umhüllung zum Ausdruck kommt, so daß Hämolyse beim Resistenzversuch schon bei viel höherer Concentration als normal eintritt. Der genannte Autor sieht seine Ansicht noch gestützt durch den öfters erhobenen Befund einer auffallenden Übereinstimmung des qualitativen und quantitativen Grades der Mikrocytose mit dem Grade der Resistenzverminderung. Andererseits ist auch die Beschaffenheit des Serums von Einfluß für den Grad der Resistenzverminderung. Eppinger wies nach, daß einem steigenden oder fallenden Gehalt des Serums an Zellenfarbstoff gleichsinnige Resistenzschwankungen entsprechen. Gänsslen bestätigt diesen Befund durch den Nachweis einer Resistenzsteigerung bei zunehmendem Ikterus.

Das Symptom Ikterus kann bei der chron. hereditären hämolytischen Anämie stark ausgeprägt sein wie bei einem Retentionsikterus, oder aber es fehlt ganz; erst die Untersuchung des Harns auf Urobilin und des Blutserums auf Bilirubin entdecken dann den Ikterus. Es handelt sich beim chron. hereditären hämolyt. Ikterus um eine Bilirubinämie, es besteht bloß leichte Verfärbung der Haut und der Skleren. Im Urin findet sich kein Bilirubin, sondern bloß Urobilin im Gegensatz zum mechanischen Ikterus; ferner ist der Stuhl cholisch. Nach den Untersuchungen Eppingers und Charnas sind die Fäces beim chron. hered. häm. Ikt. hyperchrome, d. h. sie enthalten mehr Farbstoff als normal. Der Kot enthält reichliche Mengen Urobilin; schon Minkowski hatte diese Charakteristika betont, die stets bestätigt wurden. Der chron. hämol. Ikterus ist weiterhin ausgezeichnet durch das Fehlen der Gallensäuren im Blut, weshalb auch die Zeichen der Gallevergiftung (Hautjucken und Pulsverlangsamung) vermißt werden. Französische Forscher (Lit. bei Chauffard und Leroche) behaupteten, daß sowohl der mechanische als auch der hämatogene Ikterus dissociiert seien, d. h. mit Gallenfarbstoffausscheidung und ohne Gallensäuresecretion einhergingen; sie führten das Vorkommen einer Dissociierung bei beiden Ikterusarten als Beweis dafür an, daß auch der hämatogene Ikterus ein mechanischer sein müsse. Borchardt prüfte bei über 200 Patienten diese Befunde nach und kam zu dem Ergebnis, daß Untersuchung mit unzuverlässigen Methoden die französischen Autoren hatte an eine Verallgemeinerung des Ikterus dissociatus glauben lassen. Borchardt fand, daß nur der dynamische hämolytische Ikterus dissociiert ist, während alle weiteren Ikterusformen regelmäßig eine Parallelisierung im Auftreten der Gallenfarbstoffe und Gallensäuren im Harn resp. Serum sowie bei abklingender Gelbsucht eine parallele Verminderung und schließlich gleichzeitiges Verschwinden zeigen. Somit fällt auch das Argument der französischen Autoren gegen das Bestehen eines hämatogenen Ikterus. Die Combination Bilirubinämie ohne Bilirubinurie ist für hämol. Ikt. nicht pathognomonisch. man findet sie fast bei allen Formen eines leichten Ikterus (Meulengracht). Das Plasma hält eben den Zellenfarbstoff sehr fest, so daß dieser erst bei einer gewissen Concentration im Plasma an die Gewebe abgegeben wird und erst bei noch höherer Concentration im Urin erscheint. Das Verhalten des Urobilins bei der

chron. hered. hämolyt. Anämie ist gerade umgekehrt zu dem des Bilirubins, es wird leicht ausgeschieden und bleibt nicht wie jenes an das Plasma gebunden. Urobilin wird bekanntlich durch Darmbakterien aus Bilirubin gebildet, eine gewisse Menge wird resorbiert und der Leber zugeführt, die es aufnimmt und in der Galle ausscheidet. Ist die Leber erkrankt oder in ihrer Funktion geschädigt (entweder die Leberzellen oder der excretorische Apparat, die Gallengänge), dann wird das Pfortaderblut weniger vollständig von Urobilin gereinigt, es geht teilweise in den großen Kreislauf (absolute Leberinsufficienz) und wird in der Niere ausgeschieden, oder es findet ein solcher Übergang in den großen Kreislauf statt bei Überangebot von Urobilin (relative Leberinsufficienz). Läßt einmal das Verhalten von Harn- zu Koturobilin wichtige Rückschlüsse auf die Leberfunktion zu, so kann andererseits die Vermehrung der absoluten Menge einen Hinweis auf vermehrten Blutzerfall bilden, wie denn schon Hoppe-Seyler auf Grund der von ihm gefundenen Beziehungen zwischen Urobilin und Hämoglobin aus dem Gesamturobilin einen Maßstab für die Blutmauserung zu gewinnen hoffte, welchen Weg später auch Eppinger, Brügsch und Retzlaff einschlugen. Urobilin ist ein konstanter Faktor des menschlichen Harns, die tägliche Ausscheidung beträgt etwa bis zu 20 und 25 mg. Ausscheidungen über 25 mg sind pathologisch außer in der Gravidität und im Puerperium, wo Werte bis 40 mg anzutreffen sind, Lebererkrankungen zeigen Werte von 100—300 mg. Adler fand bei hämolyt. Ikterus vor der Milzexstirpation in nüchternem Zustande nur geringe Urobilinmengen, ja sogar negative Proben. Besonders nach Eiweißnahrung, aber auch nach Zuckeraufnahme trat gesteigerte Urobilinausscheidung ein, Adrenalin bewirkt beim hämol. Ikterus sehr starke Urobilinurie; nach den Untersuchungen von Rosenthal ruft Adrenalin im Gegensatz zum Normalen beim hämolyt. Ikterus eine stärkere Bilirubinämie hervor; beim hämol. Ikterus kommen Urobilinwerte bis zu 300 und 400 mg pro die vor. Urobilinurie ist der feinste Indikator für eine Retention von Gallebestandteilen im Blut (zitiert nach Adler). Zu erwähnen ist noch, daß die Urinfarbe beim hämol. Ikterus eine dunkle, rötliche ist; beim Stehen setzt sich ein dickes Sedimentum lateritium ab, was zur Zeit der Anfälle besonders in die Augen springt. Auch die Farbe des Serums ist auffallend und von der Norm abweichend, gewöhnlich rot oder gelbbräunlich, doch

kommt auch goldgelbe, gelbgrüne und fleischrote Verfärbung vor (Gänsslen).

Und nun kommen wir zum Milztumor; jeder hämolytische Prozeß führt zur Splenomegalie, dieses Symptom muß beim chron. hered. hämol. Ikterus als stete Begleiterscheinung geschätzt werden. In der Literatur sind wenige Fälle beschrieben, bei denen das Symptom gefehlt haben soll (Klaus und Kalberlah, Benjamin und Sluka), doch Meulengracht zweifelt an der Richtigkeit dieser Befunde in der Erwägung, daß der Milztumor in leichten Fällen der Krankheit an und für sich schon gering ist und leicht der Palpation und Perkussion entgeht, und dann gestützt auf die Tatsache, daß nach Milzexstirpation öfters ein großer Tumor zum Vorschein kam, den man vorher nicht diagnostiziert hatte. Die Milzvergrößerung beim chron. hereditären hämol. Ikterus wird von vielen Autoren als Folge einer Anhäufung von zerfallenen Blutkörpern aus dem Blutkreislauf angesehen, so wird die Milz bei dem enormen Anfall an abbaureifem Material eine Funktionssteigerung erfahren und infolgedessen hypertrophieren (Rosenthal, Holzer, Gänsslen).

Ein anderes gut gekanntes Symptom des hämol. Ikterus ist die Turmschädelbildung. Gänsslen hat zuerst dieses Zeichen erwähnt, und seit man darauf aufmerksam geworden ist, wurde der Turmschädel mehr oder minder stark ausgeprägt häufig beim hämolyt. Ikterus gefunden (Alder).

Die souveräne Behandlungsmethode des chron. hereditären hämol. Ikterus ist die Splenektomie, nach welcher ein Teil obiger Symptome restlos verschwindet, während andere noch nachweisbar bleiben. So steigt der Hb-wert und die Blutkörperzahl sogleich nach der Operation an, und die Anämie ist dauernd geheilt. Ferner schwinden die vitalfarbigen und polychromatischen Substanzen, auch die Mikro- und Anisocytosezahlen sind vermindert. Weiterhin wird die Resistenzbreite der Roten geringer, es besteht eine starke Tendenz zur Resistenzerhöhung. Der hereditäre hämolyt. Ikterus ist vereinzelt mit einem Zurückbleiben auf infantiler Stufe verbunden; die Milzexstirpation kann dann zur Geschlechtsreife führen; ferner kommen hier und da beim hämolyt. Ikterus Herzveränderungen vor, die gleichfalls durch Splenektomie eine Umstimmung erfahren. (G. Freymann, K. Mayer.) Als allgemeine splenoprive Symptome müssen die sofort nach der Exstirpation auftretende Temperaturerhöhung und die

Albuminurie angesehen werden; hierher gehören auch Blutbildveränderungen, wie starkes Hervortreten der Jollykörperchen sowie eine Hyperleukocytose; letztere Phänomene beruhen auf dem Ausfall gewisser Milzfunktionen auf das hämopoëtische System und sind als Reizerscheinungen aufzufassen. Hirschfeld nimmt an, daß zwischen Milz und Knochenmark hormonale Correlationen bestehen; nach Lepehne hat die Milz einen knochenmarkhemmenden Einfluß, die Zahl der Blutplättchen steigt nach der Splenektomie stark an, es erfolgt dann allmählich eine Einstellung auf weniger hohe, aber unbedingt übernormale Werte. Meiner Meinung nach beruht diese Erscheinung ebenfalls auf dem Wegfall eines hypothetischen Milzhormons auf die Thrombocytenbildung. Besonders wichtig ist die nach Milzexstirpation weiterbestehende Resistenzverminderung; aus dieser Tatsache erhellt, daß mit der Milzentfernung zwar der Hauptkrankheitsfaktor, nicht aber die ganze Krankheitsursache beseitigt wird; die Zusammenhänge sind noch wenig geklärt. A. W. Fischer erklärt folgendermaßen: Er nimmt mit Lepehne und Aschoff an, daß die reticulo-endothelialen Zellen (Kupffersche Sternzellen, Endothelien der Milz und der Lymphdrüsen) die normale Hämolyse regulieren. Toluylendiamin erzeugt in vitro keine Hämolyse, während es im Tierversuch eine solche hervorruft. (Stadelmann.) Fischer erklärt diesen Vorgang so, daß das Gift die der normalen Hämolyse vorstehenden reticulo-endothelialen Zellen zur falschen oder stärkeren hämolytischen Tätigkeit anrege. Es soll sich also um eine Dys- oder Hyperfunktion des reticulo-endothelialen Stoffwechselapparates handeln, indem diese Zellen durch fehlerhafte Funktion (Sekretion) das Blut schädigen, woraus ein erhöhter Blutzerfall resultiert. Mit dieser Auffassung ist ohne weiteres verständlich, warum mit der Herausnahme der Milz die Krankheit nicht völlig geheilt sein kann, denn die in der Leber, den Lymphknoten und im Knochenmark vorhandenen reticulo-endothelialen Zellen entfalten eben ihre schädliche Wirkung weiter; da diese an Zahl nur gering sind, so genügt ihre Wirkung nicht mehr zur Auslösung gröberer Veränderungen wie Ikterus und Anämie, wohl aber wird die osmotische Resistenz weiter herabgesetzt. Die oft nach Splenektomie wahrgenommenen compensatorischen Drüsenschwellungen sind in diesem Sinne zu verwerten, es handelt sich um Kompensationsvorgänge innerhalb des reticulo-endothelialen Systems. Die Befunde von M. B.

Schmidt, der bei weißen Mäusen nach Milzexstirpation Zellwucherungen in der Leber feststellte, die morphologisch mit der Milzpulpa übereinstimmen, wurden von Seifert nachgeprüft und bestätigt. Interessant ist auch das funktionelle Verhalten dieser milzartigen Herde. M. B. Schmidt u. später Seifert fanden, daß die aus den Kupfferschen Sternzellen hervorgegangenen Elemente auch die funktionellen Fähigkeiten ihrer Mutterzellen vererbt bekommen. Bei der Prüfung der vital Farbstoff speichernden (Isaminblau), der phagocytären (Collargol) und der Hämoglobin abbauenden (Toluylendiamin), Eigenschaften dieser in der Leber milzloser Mäuse neugebildeten Zellen ergab sich, daß die Ersatzfunktion qualitativ vollwertig zu sein scheint, während die quantitative Leistungsfähigkeit nicht erreicht wird. Die Versuchsanordnung erwies auch, daß ein und dieselbe Kupffer'sche Sternzelle auf jeden Fall, ihr Abkömmling in Gestalt der Milzersatzherde aber nur beschränkt imstande ist, zu gleicher Zeit Isaminblau, Collargol und Fe-haltiges Pigment aufzunehmen. Weiksel und andere fanden ebenfalls, daß nach Milzexstirpation der gesamte lymphatische Apparat unter Hypertrophie ihre Rolle übernimmt, es tritt hierbei stets Lymphocytose ein. Bei sehr hochgradigen compensatorischen Drüsenschwellungen kann in extrem seltenen Fällen trotz Milzexstirpation das ursprüngliche Bild des hämolytischen Ikterus mit all seinen Beschwerden wiederkehren; so berichtet Citron von einem Rezidiv des hämol. Ikterus nach Splenektomie, es bestand sehr starke Lebervergrößerung. Der Autor sieht die Ursache für die neuen schweren Erscheinungen in dem compensatorischen Wachstum der Leber, deren Kupffer'sche Sternzellen die Milzfunktion übernommen haben. Hirschfeld teilt einen ähnlichen Fall von Rezidiv mit, der aber später wieder zurückging.

Nach der Milzexstirpation werden noch einige Abweichungen im Fe-, Cholesterin- und Purinstoffwechsel auffallend. So fanden Ascher und seine Schüler die Fe-Ausscheidung nach Splenektomie bedeutend vermehrt. In Nieren, Milz und Leber findet sich meist beim hämol. Ikterus eine mehr oder weniger beträchtliche Siderosis, was schon Minkowski und Vacquez feststellten und später oft bestätigt wurde (Aschenheimer, Pel u. a.). Nach O.Weber besteht kein direkter Zusammenhang zwischen dem Fegehalt der Milz und den vor der Operation gewonnenen Hämoglobin- und Erythrocytenwerten, wohl aber stehen

der Blutreichtum der Milz und ihr Fe-gehalt in Beziehung zueinander. Was das Cholesterin anlangt, so wurde vielfach angenommen, daß die Cholesterinstruktur der roten Blutkörper in Zusammenhang stünde mit der Resistenzverminderung, dem Cholesterin sollte eine antihämolytische Wirkung zukommen. Das trifft aber nicht zu, wie Rosenthal sowie Mac Adam, William and Cecilia Shoskin zeigen konnten; der Cholesteringehalt der roten Blutkörper beim hämolytischen Ikterus ist ganz in Ordnung. Beim hämatogenen Ikterus sind Schwankungen des Gallenfarbstoffs im Serum nicht von entsprechenden Niveaudifferenzen des Cholesterinspiegels begleitet. Auf gesteigerten Zerfall der roten Blutkörperchen antwortet der Körper bloß mit Bilirubinämie und nicht mit Hypercholesterinämie, obwohl Hämoglobin und Cholesterin dabei in großer Menge frei werden; das durch erhöhten Blutuntergang frei werdende Cholesterin wird durch die Galle aus der Blutbahn entfernt. Das Fehlen der Hypercholesterinämie ist nur für die dynamischen Ikterusformen gegenüber dem mechanischen Ikterus charakteristisch (Rosenthal u. Holzer). Nach der Milzexstirpation stieg beim hämolyt. Ikterus der Gesamtfett-, Cholesterin- und Lecithingehalt der roten Blutkörper deutlich an (Rosenthal, Mac Adam, William and Cecilia Shoskin). Wie aber die entsprechende Hypercholesterinämie mit der Milzfunktion verknüpft ist, bleibt zunächst ungewiß. Normalwerte des Cholesterins im Blute sind 0,131—0,191 %, also im Mittel 0,161 % (Mac Adam, William and Cecilia Shoskin).

Von den Purinen interessiert uns am meisten das Trioxypurin, die Harnsäure. So wie im Harn der Säugetiere der ausgeschiedene Harnstoff ein Maß für die Eiweißzersetzung ist, so sind die Purine ihres Harns ein Maß des Nukleinstoffwechsels. Wir unterscheiden exogene und endogene Harnpurine, je nachdem sie aus dem Kernmaterial der Nahrung stammen oder aus dem Zerfall von Körpersubstanz. Beim hämolytischen Ikterus ist der endogene Harnsäurespiegel im Blute vermehrt, was mit dem gewaltigen Blutzerfall in Relation steht (Schweriner), und woraus auch die gelegentliche Combination des hämol. Ikterus mit Gicht ihre Erklärung findet (Leschke). Die Gicht entsteht ja durch eine Hyperurikämie d. i. eine Überladung des Blutes mit Harnsäure, welche schwer löslich ist und darum leicht ausfällt. Der Harnsäuregehalt des Serums beim Gesunden schwankt zwischen 2,0—3,5 mg % und überschreitet die obere Grenze auch bei purinreicher

Diät kaum (Czoniczer). Der hämol. Ikterus hebt sich aus der Gruppe der Splenomegalien übrigens hervor durch erhöhten Eiweißumsatz (Schweriner).

Wie ich schon früher erwähnte, ist der chron. heredit. hämolytische Ikterus häufig compliciert durch das Bestehen von Gallensteinen. Diese sind zurückzuführen auf Niederschläge in der pigmentreichen Galle, spielen also eine secundäre Rolle. Sie machen sich klinisch oft in typischer Weise bemerkbar durch Koliken, vorübergehenden Ikterus mit acholischen Stühlen und Cholecystitiden. Zu erwähnen wäre noch, daß bei chron. heredit. hämol. Ikterus gar nicht so selten länger dauernde Fieberzustände bestehen, die wegen des gleichzeitigen Milztumors gern als febris typhosa gedeutet werden (Meulengracht). Auch konnte der gleiche Autor mehrfach auffallende Neigung zu Diarrhoeen konstatieren (Gerhardt).

Nach den voraufgegangenen Schilderungen will ich mich jetzt der Beschreibung der Pathogenese des chron. heredit. hämol. Ikterus zuwenden. Abgesehen von dem durch mechanische Obstruktion bedingten Ikterus ist über das Heer der anderen Ikterusformen eine einheitliche Auffassung bisher nicht zustandegekommen. Man hat die Gelbsuchtformen im großen und ganzen in 2 Gruppen geschieden, einen hepatogenen und einen hämatogenen (anhepatogenen) Ikterus. Was die erste Gruppe angeht, so hat man versucht auch diese als mechanisch bedingten Stauungsikterus zu erweisen. Schon vor Minkowski herrschte die Ansicht, daß der Ikterus catarrhalis durch Choledochusverlegung infolge Schwellung der Schleimhaut entstehe. Virchow selbst war dieser Meinung und erklärte den genannten Ikterus durch Gewebsschwellung besonders an der Papilla Vateri oder Verlegung des Lumens durch einen Schleimpfropf. Minkowski, Stadelmann, Pick u. Eppinger stellten noch andere Theorien auf, die ebenfalls teils auf mechanischen Schädigungen teils auf der Annahme funktioneller Leberzelldestruktionen fußen.

Wir besprechen nun die 2. Gruppe, den hämatogenen Ikterus d. h. Gallenfarbstoffbildung im Blut ohne Mitwirkung der Leber (anhepatogen) (Quincke). Zeichen eines hämatogenen Ikterus waren nach von Leyden gleichzeitiges Vorhandensein von Hämolyse, anscheinend normale Leber, Fehlen von Cholalurie, starker Farbstoffgehalt der Fäces, Fehlen von Gallensäuren im Urin im Gegensatz zum Stauungsikterus. Man verstand damals nicht wie jetzt

bloß einen hämolytischen Ikterus unter hämatogener Gelbsucht, sondern faßte alle möglichen Formen unter dieser Bezeichnung zusammen. Als aber Naunyn bei Ikterus infolge Sepsis und Pneumonie Gallensäuren nachwies, erhielt der Universalbegriff „hämatogen" eine starke Erschütterung. Es kam die Minkowski-Naunynsche Theorie des polycholen Ikterus zu Ehren, wonach die Leber aus dem durch starken Blutzerfall reichlich vorhandenen Hämoglobin auch vermehrt Gallenfarbstoff produziere, und daß die funktionell überlastete Leber außerstande sei, diese Mengen in den Darm weiterzuleiten, so daß ein Übergehen der Galle eventuell durch Parapedese ins Blut erfolge und so Ikterus entstünde; es war das also ein hepatogener Ikterus. Stadelmann nimmt die gleiche Topik der Gallenfarbstoffbildung an, sagt aber, daß eine Polycholie eigentlich gar nicht vorkomme, sondern eine Pleiochromie; er nimmt also einen pleiochromen Ikterus an, bei dem ein vermehrter Gallenfarbstoff in der Galle nicht begleitet sei von vermehrten Gallensäuren, sondern mit Verringerung derselben; es komme zu einer Eindickung und Verschleimung der Galle. Die so zähflüssige Galle fließe nicht durch die Gallenkapillaren ab, sondern verlege dieselben (Gallethromben) und führe unter Schädigung der Leberzellen zu einer mechanischen Gallenstauung, die ins Blut übertrete. In den letzten Jahren steht die Diskussion über einen reticulo-endothelialen hämatogenen Ikterus im Vordergrund. Man kann die Grundzüge dieser Lehre dahin zusammenfassen, daß gegenüber der Lehre von der hepatischen Entstehung jeder Ikterusform, die seit Minkowski's und Naunyn's Experimenten endgültig gesichert schien, nunmehr auch einer extrahepatocellulären Gallenfarbstoffbildung eine entscheidende Rolle bei der Ikteruspathogenese besonders des hämol. Ikterus zuerkannt wird. Das Primat der Leberzellen für Bilirubinbildung geht verloren, dem reticulo-endothelialen Stoffwechselapparat (Aschoff) soll diese Fähigkeit zukommen. Mc Nee prüfte auf Veranlassung Aschoffs die berühmten Versuche von Naunyn und Minkowski an entleberten Gänsen nach und fand, wie früher die genannten Forscher, nach der Entleberung der Tiere das Ausbleiben eines stärkeren Ikterus, aber bei nicht entleberten Kontrolltieren konnte er nach AsH_3-vergiftung — AsH_3vergiftung ist der Typ eines hämolyt. Ikterus — eine reichliche Menge von Kupfferschen Sternzellen im Blute nachweisen, die Erythrocyten, Fe, sowie gelbes und grünes Pigment enthielten, das er

für Biliverdin hielt; die histologischen Befunde führten ihn zu dem Schluß, daß die Kupffer'schen Zellen als Gallenfarbstoffbildner und mit ihnen die in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen vorhandenen Endothelzellen, denen dann hämolytische Eigenschaften zugemessen werden müssen, den Ikterus hervorriefen ohne Leberzellbeteiligung, und daß nach Entleberung deshalb kein Ikterus auf AsH_3vergiftung entstünde, weil mit der Leber gleichzeitig die Kupfferzellen ausgeräumt seien und die wenigen Endothelzellen, die noch im Körper der Vögel vorhanden seien, nicht ausreichten, um den Kupffer-zellenausfall zu decken. Zusammenfassend kann man also sagen, daß nach der Aschoff'schen Schule die Beteiligung der Sternzellen an der Gallenfarbstoffbildung als gesichert dasteht; insbesondere stellen nach der Anschauung Mc Nee's die zum Ikterus führenden Prozesse bei der AsH_3vergiftung der Vögel nur eine Überstürzung physiologischer Vorgänge dar. Ob die Sternzellen bei den Säugern die alleinigen Bilirubinbildner sind und die Leberzellen nur eine ausscheidende Funktion haben, muß offen bleiben (Lepehne). Lepehne blockierte durch Collargolinjektion die reticuloendothelialen Zellen; auf AsH_3vergiftung sah er entweder keinen bezw. nur einen sehr geringen Ikterus eintreten, obgleich die Leber im Körper geblieben war; er schloß sich deshalb Mac Nee's und Aschoff's Lehre an. Auch Eppinger, der nach intravenöser Vorbehandlung mit Ferrum oxydatum sacharatum beim Hunde das Ausbleiben des Toluylendiaminikterus und nach Cholesterinfütterung das Ausbleiben einer Toluylendiaminanämie beim Kaninchen feststellte, ersah aus diesen Beobachtungen, daß der reticulo-endotheliale Apparat, insbesondere die Kupfferschen Sternzellen, eine hohe Rolle bei der physiologischen Bilirubinbildung und bei der Pathogenese des Ikterus spiele. Nach Eppinger bringen die Kupfferschen Sternzellen das strömende Blut in Berührung mit den Leberzellen. Sie sollen das Blutpigment in Gallenfarbstoff umwandeln, dagegen sollen die Leberzellen rein sekretorisch funktionieren, sie scheiden bloß den ihnen von den Kapillarendothelien zugeführten Farbstoff aus. Bei Insufficienz dieser Kupffer-Zellen, die durch Überladung mit Gallenfarbstoff erzeugt sei, soll ein Teil Farbstoff ins Blut übergehen, ohne die exkretorisch funktionierenden Leberzellen berührt zu haben. Er begründet seine Ansichten damit, daß bei chron. hereditären hämol. Ikterus histologisch oft sehr wenig Gallethromben in den freien Kapillaren angetroffen

werden, die keineswegs den starken Ikterus erklären. Auch der Gallensäurenmangel in Blut und Urin bei chron. hämol. Ikterus soll beweisen, daß kein Resorptionsikterus vorliegen kann, das Fehlen sei plausibel durch die Annahme, daß die Leberzellen von Farbstoff nicht durchspült werden. Meulengracht und andere wenden ein, es handle sich ja um einen sehr polychromen Farbstoff, und ein solcher sei arm an Gallensäuren, so daß diese nicht in Erscheinung treten. Eppinger schließt sich also auch den Aschoff'schen Anschauungen an. Gestützt werden seine Lehren durch Untersuchungen Hijmans van den Bergh. Mittels der Ehrlich'schen Farbreaktion des Bilirubins mit Diazoreagens gelang es ihm nachzuweisen, daß einerseits auch das normale Blut Bilirubin enthält, was schon vorher Gilbert, Herrscher und andere gezeigt haben, andererseits wies Hijmans van den Bergh nach, daß das Bilirubin im Serum in *2* Modifikationen vorhanden sei als indirektes (nach Alkoholextraktion) und als direktes (im unverdünnten oder mit H_2O verdünnten Serum), und zwar fand sich das indirekte Bilirubin im normalen Serum und in dem des hämolytischen Ikterus sowie der Biermer'schen Anämie, die direkte Reaktion aber nur bei Stauungsikterus, so daß er einen dynamischen Ikterus im 1. Falle, einen mechanischen im *2.* Falle unterscheidet. Hijmans van den Bergh glaubte damit auch an eine anhepatogene Entstehung des Ikterus. Seine Befunde wurden von Lepehne, Rosenthal, Holzer und anderen bestätigt. Die Aschoff'sche Lehre wird neuerdings heftig angegriffen. Rosenthal und Melchior prüften die Lepehne'sche Collargolblockade nach und fanden, daß z. B. bei der Taube trotz histologisch sicherer Speicherung der Kupfferzellen keine nennenswerte Beschränkung der Gallenfarbstoffbildung eintritt. Sie schließen daraus, daß die Blockade nicht zu einer funktionellen Lähmung der Kupffer-Zellen führt, oder daß die Reticulo-endothelien nicht die zentrale Bedeutung für die Gallenfarbstoffbildung besitzen wie sie die Aschoff'sche Schule ihnen zuschreibt; auch zweifeln sie auf Grund vieler anderer Versuche an, daß die Kupfferzellen eine ikterogene Tätigkeit bei der AsH_3vergiftung der Vögel entfalten. Auch Bieling und Isaac fanden eine Wirkungslosigkeit der Reticulo-endothelblockade nach spezifischer Hämolysinvergiftung und folgern daraus, daß die ikterogene Fähigkeit des reticulo-endothelialen Apparates als widerlegt zu betrachten sei. Ganz besondere Beweiskraft für die Einflußlosigkeit des reticulo-endothelialen

Apparates für die Gallenfarbstoffbildung der hämolyt. Ikterusformen dürfte den Versuchen von Rosenthal und Fischer über den Toluylendiaminikterus zukommen. Die Combination des bei der mit Toluylendiamin vergifteten Katze auftretenden Ikterus mit hoher Hämoglobinämie und Hämoglobinurie hat schon Stadelmann vermuten lassen, daß dieser Ikterus der Katze sicher der Prototyp eines hämatogenen Ikterus sei, um so mehr, als es nicht gelang, Gallensäuren im Harn nachzuweisen. Das klinische Bild des Toluylendiaminikterus zeigt so frappante Analogien zum AsH_3-Ikterus der Vögel, der ja den klarsten Typ des experimentellen hämolytischen Ikterus darstellt, daß sich die Möglichkeit einer besonders beweiskräftigen experimentellen Bearbeitung der Frage über den Einfluß der Sternzellenblockade auf die Gallenfarbstoffbildung des hämolytischen Ikterus eröffnete. Mit den geschilderten Ergebnissen hatten die Grundversuche Lepehnes und Eppingers, die für die Lehre vom reticulo-endothelialen Ikterus stützend sind, eine schwere Erschütterung erfahren. Trotz alledem ist aber damit noch nicht ein unbedingter Beweis gegeben gegen eine wichtige Rolle der Sternzellen bei der Pathogenese des Ikterus. Es bleibt immerhin die Möglichkeit offen, daß eine selbst sehr hochgradige Blokkierung des reticulo-endothelialen Systems nicht die physiologischen und pathologischen Funktionen dieses Gewebssystems ohne weiteres aufzuheben braucht. Schmitt und Lepehne geben weiterhin zu bedenken, daß bei der dem endothelialen System zukommenden Fähigkeit zur compensatorischen Erneuerung eine wirkliche Ausschaltung dieser Zellen durch Blockade bald wieder durch die Regeneration der Endothelzellen illusorisch gemacht werden kann. Überhaupt ist die vitale Capacität und Vielseitigkeit der Reticulo-endothelien ganz unbegrenzt (M. B. Schmidt und Seifert). Beide Autoren fanden, daß es eine Blockade des reticulo-endothelialen Systems nicht gibt; eine Grenze für die vielseitigen Eigenschaften des genannten Systems dürfte erst in einer toxischen Schädigung dieser Zellen gegeben sein. Auch Gilbert, Sormani, Greppi und andere wenden sich gegen die Hypothese einer gallenfarbstoffbildenden Rolle der Reticuloendothelien. Wenn die Arbeiten auch keinen direkten Beweis darstellen für die Entstehung des Bilirubins in der Leberzelle, so dürfen sie doch nicht übersehen werden. Daß z. B. den Leberzellen eine ikterogene Fähigkeit innewohnt, geht auch aus den Arbeiten M. B. Schmidt's hervor, der zeigte,

daß in Leberzellkrebsmetastasen die verschleppten Leberzellen imstande sind, Gallenfarbstoff zu bilden. Retzlaff macht die Anhänger der reticulo-endothelialen Lehre auf Widersprüche aufmerksam. So soll z. B. nach ihrer Lehre bei AsH_3vergiftung durch Entleberung der Ikterus fehlen, weil durch die Entleberung auch die ikterogenen Kupfferzellen mitentfernt worden seien; er legt ihnen dann die Frage vor, warum denn bei hämol. Ikterus oder auch bei Biermer'scher Anämie der Ikterus nach Entmilzung geringer wird oder verschwindet, obwohl die Sternzellen doch im Körper verblieben sind. Retzlaff wies ferner nach, daß der Ikterus nach Phenylhydrazinvergiftung kein hämolytischer ist, sondern ein hepatischer. Die Gelbsucht läßt sich nämlich nicht erzielen, wenn die Leber durch Eck'sche Fistel (direkte Vereinigung der vena portae mit der vena cava inferior und dann Fistel) und Unterbindung der Leberarterie ausgeschaltet ist; er kommt so zu dem Schluß, daß es keinen anhepatogenen Ikterus gebe. Derselbe Autor sieht im hämolytischen Ikterus eine Steigerung der physiologischen Bilirubinämie; daß es sich um dasselbe Bilirubin handelt, weist er dadurch nach, daß beide Bilirubinämien die gleiche indirekte Hijmans van den Bergh'sche Reaktion geben. Wir ersehen aus obigen Ausführungen, daß noch keine Einheitlichkeit über die Pathogenese des Ikterus herrscht.

Es bleibt mir nun noch die Aufgabe, etwas näher einzugehen auf die Frage, welches von den beiden anderen Cardinalsymptomen die Hauptrolle spielt; es stehen sich die beiden Fragen gegenüber: Ist der erhöhte Blutzerfall bedingt durch eine primär hyperaktive und den Roten gegenüber aggressive Milz- — es würde sich dann um eine Milzerkrankung handeln — oder dadurch, daß die Blutkörperchen primär minderwertig sind und deshalb in erhöhtem Maße zugrunde gehen, was einer Blutkrankheit gleichkäme. Auch hierbei werden wir erfahren, daß mehrere Meinungen sich kreuzen. Der vermehrte Blutzerfall spielt sich besonders in der Milz ab, was schon aus seinem Verschwinden nach Milzentfernung hervorgeht, überhaupt war die Splenektomie sehr fruchtbar für die Erkenntnis jener Faktoren, die beim chron. heredit. hämol. Ikterus eine Rolle spielen. Minkowski hielt die Krankheit für eine primäre Milzschädigung; französische Forscher insbesondere hielten sie für eine Lebererkrankung; Chauffard faßt den chron. heredit. hämol. Ikterus als eine Blutkrankheit auf, er nimmt an, daß im Knochenmark fragile

wenig widerstandsfähige Blutzellen gebildet werden, die in der Milz durch einen aktiven Zustand derselben hämolysiert werden. Nach ihm ist also die Hämolyse die Folge einer herabgesetzten Resistenz, die so die Ursache des Milztumors, der Anämie und des Ikterus ist. Widal und seine Schule folgten den Gedankengängen Chauffards bloß mit der Abweichung, daß der Milztumor rein passiv (spodogen) dadurch zustandekäme, daß die fragilen Blutkörperchen bereits im Blutstrom zugrunde gehen und erst dann von der Milz aufgenommen und vollständig abgebaut werden. Nach Gilbert ist die Milz das aktiv angreifende Organ für die Blutzellen, die Milzgeschwulst ist der anatomische Ausdruck dieses hyperaktiven Organs. Die Resistenzherabsetzung ist nach ihm hervorgerufen durch Hämolysine, die die Milz in stärkstem Maße produzieren soll. In den letzten Jahren ist man mehr geneigt, die Krankheit als eine Hypersplenie aufzufassen, besonders Eppinger sieht im chron. heredit. hämol. Ikterus eine primäre und aktive Hypersplenie, alle anderen Symptome werden in ein secundäres Verhältnis zur Hypersplenie gestellt. Als Beweis für die erhöhte Hämolyse wird die vermehrte Urobilinausscheidung geltend gemacht, ihre Ursache liegt in der Milz, was durch die Splenektomie erhärtet zu sein scheint. Circulationsverhältnisse, die die roten Blutzellen in der Milz anstauen, sollen nach Eppinger die Hypersplenie bewirken; auch Banti vertritt diese Anschauungen. Besondere Schwierigkeiten machte die Resistenzverminderung der Roten, besonders das Fortbestehen der Resistenzherabsetzung nach Milzexstirpation ist nicht so ohne weiteres zu erklären. Pappenheim und Daumann sehen sich deshalb veranlaßt, außer der Hypersplenie noch andere Ursachen für das Krankheitsbild aufzustellen, nach ihnen wirken beim congenitalen hämolytischen Ikterus 3 Faktoren zusammen, 1. primäre Hypersplenie, 2. primäre Restistenzherabsetzung, 3. primäre Leberschwächung. Fast allgemein wird jetzt mit Nägeli angenommen, daß es sich beim chron. heredit. hämol. Ikterus um eine primäre Fragilität und eine secundäre Hypersplenie handelt. Die Verwirrungen in Bezug auf Pathogenese rühren daher, daß erst die Erfahrungen nach Anwendung der Milzexstirpation gestatteten, tiefer in die Frage einzudringen, ferner daß man allzu übertriebene Schlüsse aus Vergiftungserscheinungen zog, die dem chron. heredit. hämol. Ikterus ähnliche Bilder erzeugen, da experimentell erzeugte Krankheitsbilder nie den klini-

schen voll entsprechen, eine weitere Ursache ist unsere noch lückenhafte Kenntnis über die Faktoren, die das Gleichgewicht zwischen Blutmauserung und Blutzerfall aufrechterhalten; auch hat man fälschlicherweise angenommen, daß osmotische Resistenzverminderung auch eine vitale Resistenzherabsetzung bedeuten müsse, was aber nicht der Fall ist trotz ihres öfteren gemeinsamen Bestehens (Grawitz).

Wir wollen nun zu den oben angeführten Fragen Stellung nehmen und zuerst die Hypothese einer congenital herabgesetzten Vitalität der Blutkörperchen als primäre Krankheitsursache erwägen. Vor Erkenntnis der curativen Wirkung der Milzentfernung vermutete man, der starke Blutzerfall geschehe durch die beschränkte Fähigkeit des Knochenmarks, genügend lebensfähige Zellen zu bilden, welche dann sehr bald im Kreislauf völlig zerfallen sollten; der Grund für den Blutkörperzerfall liege in ihnen selbst und nur hier. Mit dieser Annahme war sehr gut verständlich die Mikrocytose und die Resistenzverringerung, indem man diese als Folgen der vitalen Resistenzverminderung anspricht. Also die Ursache des Zerfalls liegt in den roten Blutkörperchen selbst, die Milz hat ein rein passives Verhalten, sie wäre bloß ein Filternetz für die schwächlichen Zellen, die dann passiv durch Autolyse endgültig zerstört würden. Das ist schwer in Harmonie zu setzen mit der Tatsache, daß nach Splenektomie der Blutzerfall sistiert. Obige Theorie könnte bloß weiterbestehen mit der Annahme, daß die Milz indirekten Einfluß auf das Knochenmark ausübe etwa in Gestalt eines schädigenden Hormons, wenn man nicht annehmen will, daß die Milz selbst eine direkt schädliche Wirkung auf die Blutkörper hat. Zwischen Milz und Knochenmark bestehen zweifellos Correlationen (Lepehne, Hirschfeld u. a.). Das erhellt aus der Tatsache, daß nach Exstirpation der normalen Milz eine wenn auch nur vorübergehende Resistenzerhöhung eintritt, die sicher ihren Grund hat in der Bildung mehr resistenter Blutzellen, es fällt eben der knochenmarkhemmende Einfluß der Milz fort (Lepehne). Auch das Auftreten von Jollykörperchen weist auf ein Wechselspiel zwischen beiden Organen hin. Naswitis fand nach Reinjektion von Hundeblut, das durch Gefrierenlassen hämolysiert war, eine deutliche Erythrocytenvermehrung aber nur dann, wenn die Milz vorhanden war, letzteres Organ wirkt also anregend auf das Knochenmark. Naswitis nimmt gleichfalls an, daß die

Milz als eine Art übergeordnetes regulatorisches Zentralorgan Hormone produziert, die sowohl hemmende als auch erregende Wirkungen ausüben. Alle diese Kenntnisse über Milzfunktion gestatten aber noch nicht, ohne weiteres sicher anzunehmen, daß durch den Milzausfall ein Agens auf die Eroythropoese in Wegfall gekommen und so die vitale Resistenz erhöht sei. Zu Gunsten der in Frage stehenden Hypothese müßte man vielmehr annehmen, daß eine angeborene kürzere Lebensdauer der roten Blutkörperchen einen beschleunigten Blutzerfall bewirke, daß dann die große, mit zerfallenden Blutzellen überladene Milz dem Mark schädliche Impulse zusende, die die Lebensdauer der Blutkörperchen noch mehr beschränkten etwa in dem Sinne, daß die Regenerationsgeschwindigkeit noch weiter gesteigert würde, während die Blutkörperchen entsprechend weniger lebensfähig wären (Meulengracht).

Wir wenden uns hierauf der 2. Hypothese, der Hypersplenie als primärer Krankheitsursache zu. Sie besagt, daß die Milz primär hyperaktiv sei gegenüber normalen roten Blutkörperchen und erhöhten Blutzerfall hervorrufe; infolge der enormen Aufspeicherung von Erythrocyten in der Milz und ihrer hohen hämolytischen Tätigkeit ist das Knochenmark nicht mehr fähig, durch Überproduktion dieser Zerstörung von Blutkörpern zu begegnen. Wenn man diese Vorgänge anerkennt, so müßte die gesteigerte Hämolyse extracellulär z. B. durch Milzhämolysine geschehen, da praktisch keine globuliferen Zellen angetroffen werden. Jedenfalls wird durch die Milzentfernung der Zerfall ausgeschaltet, was sich mit der Hypothese durchaus verträgt. Die verminderte osmotische Resistenz wäre somit entstanden durch schädigende Stoffe = Hämolysine, die hauptsächlich von der Milz stammen. Die nach der Milzexstirpation weiterbestehende Resistenzverminderung wird, wie ich schon oben beschrieben habe, dadurch erklärt, daß neben der Milz, die offenbar die Hauptzerfallstätte darstellt, auch die Reticulo-endothelien von Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark als Zerstörungsorte der Erythrocyten in Betracht kommen; nach der Milzausschaltung bleiben eben die anderen Organe des hepatolienalen Systems in Funktion, weshalb die Resistenzverminderung und Mikrocytose andauert (Eppinger). Diese Theorie befriedigt, sie kann aber nur aufrechterhalten werden, wenn man hypothetische Stoffe

gelten läßt, nämlich Hämolysine in der Milz und in ähnlichen funktionierenden Organen. Meulengracht u. andere Autoren erkennen die Hämolysine als möglicherweise existierend an. Lüdke hat Hämolysine nachgewiesen, andere Autoren hingegen negieren diesen Befund. Wenn man also an Milzhämolysine glaubt, so ist die restistenzerhöhende Splenektomie und der Wegfall der Mikrocytose ganz vorzüglich erklärt. Die Wirkung der Hämolysine dürfte dann so vonstatten gehen, daß die Hämolysine an die Erythrocyten während ihrer Wanderung durch die Milz geheftet werden und erst nachher im Kreislauf hämolytisch wirken. Die Milz bildet nach neueren Untersuchungen von R. Bieling und S. Isaac sicher Hämolysine. Die beiden Forscher injicierten Tieren fertiges Hämolysin, worauf intravitale Hämolyse eintrat auch nach Milzexstirpation und nach Blockierung der reticuloendothelialen Zellen durch Ferrum oxydatum saccharatum. Muß der Organismus aber erst selbst Hämolysine bilden, indem man artfremde Blutkörperchen einspritzt, so ist die Anwesenheit der Milz und die Vollfunktion der übrigen Reticuloendothelien zur Hämolysinbildung notwendig, bei splenektomierten und mit Eisenzucker behandelten Tieren bleibt jede Hämolysinbildung aus. Das pathologisch anatomische Bild läßt nicht ersehen, ob die Milz eine zerstörende Wirkung auf die roten Blutzellen hat. Man findet Pulpa-Hyperplasie und -Hyperämie, die Megalosplenie ist sicher eine funktionelle Erscheinung und beruht nicht auf entzündlichen Alterationen. Meulengracht ist Anhänger der lienalen Theorie und stellt sich die Hypersplenie als etwas Primäres und Angeborenes vor, die Milz, die normal nur die debilen Blutzellen abfängt und hämolysiert, schießt in ihrem hyperaktiven Zustand über das Ziel und dehnt ihre Wirkung auf Blutzellen aus, die sonst noch länger hätten leben können. Das secundäre Glied ist nach dem genannten Autor das hyperaktive Knochenmark, das von der Milz stimuliert wird, was er aus der nach Milzentfernung sogleich einsetzenden normalen Hämatopoese erschließt. Wir sehen aus dem Gesagten, daß man auch heute noch mit Banti von dem chron. hereditären hämolytischen Ikterus sagen kann, daß es sich um eine weder homogene, noch ätiologisch, noch pathogenetisch einheitliche Erkrankung handelt.

Bevor ich den Bericht meines Falles anschließe, möchte ich noch kurz über die bisher bekannten pathologisch-anatomischen Befunde beim chron. hereditären

hämol. Ikterus referieren. Ausgiebige Untersuchungen hat vor allem Guizetti vorgenommen; er fand meist mittlere Vergrößerung der Milz, zuweilen vermehrte Konsistenz, Kapsel und Septen zeigten keine besonderen Veränderungen. Mikroskopisch fiel der Blutreichtum auf, besonders blutreich sind die Interstitien oder Billroth'schen Stränge, während die venösen Sinus relativ blutarm sind, die starke Phagocytose der Roten findet hauptsächlich in den blutarmen Sinus statt, nur selten in den Pulpainterstitien. — Die Leber zeigte viel Pigment, das zuweilen Eisenreaktion gibt, einigemale hat man auch Pigmentablagerung in den Nieren gefunden. Die Gallenwege waren nicht verändert, auffallend häufig kamen Pigmentgallensteine zu Gesicht. — Das Knochenmark ergab Umwandlung des Fettmarkes in rotes Mark, also einen hyperaktiven Zustand, es fanden sich zahlreiche Normoblasten. Ähnliche Schilderungen der histologischen Befunde gaben Roth, Ottinger, Vacquez, Eppinger u. a. Auch die histologischen Bilder meines Falles, den ich jetzt mitteilen will, sind ganz ähnliche.

Ich komme zur Schilderung: Es handelt sich um eine 28jährige Patientin St., die im April 1922 an einem Gallensteinanfall mit heftigen Schmerzen und Erbrechen erkrankt war. Herr Prof. Nonnenbruch stellte folgenden Befund fest: Stark ikterischer Zustand mit dem charakteristischen und bei ihr sofort auffallenden Turmschädel, wie ihn zunächst Gänßlen für den chron. heredit. hämol. Ikterus angegeben hat. In der Lebergegend, wo die Schmerzen empfunden wurden, war keine vermehrte Resistenz nachweisbar; die Leber war kaum zu fühlen, dabei war der Leib überall weich und nirgends druckempfindlich, demgegenüber fand sich eine starke Milzvergrößerung, die bis zum Nabel reichte und eine derbe, aber glatte Konsistenz darbot; Ascites war nicht vorhanden. Der Urin zeigte eine dunkle Farbe, war sehr hoch gestellt, enthielt viel Urobilin, aber kein Bilirubin und kein Eiweiß. War auf Grund dieses Befundes die Diagnose schon sehr nahe gerückt, so bestätigte die genau aufgenommene Anamnese, daß ein chron. heredit. hämol. Ikterus vorlag. Auch der Vater der Kranken zeigte eine deutlich ikterische Hautfarbe, auch bei ihm war die typische Schädel-Gesichtsform angedeutet. Ein Bruder des Vaters berichtete, daß er immer auffallend gelb sei, von den 4 Brüdern der Patientin waren 3 anscheinend frei, während der vierte Fr. St. geboren 8. 7. 93 auch deut-

liche Krankheitssymptome trug. In seinem 17. Lebensjahr war es seiner Umgebung aufgefallen, daß er gelber war, und schon früher war die oft auffallend dunkle Urinfarbe bemerkt worden; in der Schule konnte er nicht recht mitkommen, so daß er nach 3 Klassen daraus entfernt wurde. Öfters hatte er Kopfweh und nach ganz geringfügigen psychischen Erregungen Schmerzen in der Leber- und Milzgegend; an solchen Tagen fühlte er sich sehr elend und matt, Alkohol und Tabak konnte er nicht vertragen, er bemerkte, daß er nach ihrem Genuß immer gelber wurde. Nach körperlichen Anstrengungen fühlte er sich nicht erschöpft, doch die militärische Ausbildung im Jahre 1914 brachte ihn sehr weit herunter, so daß er nach 3monatlicher Dienstzeit nach Tübingen ins Lazarett kam. Die behandelnden Ärzte haben ihm schon damals von einer eventuellen Milzentfernung gesprochen. Die Untersuchung des Patienten ergab eine typische Schädel-Gesichtsbildung sowie ein stark ikterisches Kolorit. Die Milz war 3 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel, auch die Leber war oben fühlbar. Der Urin enthielt Urobilinogen, kein Bilirubin und kein Albumen. Das Blutbild ergab: 4 250 000 Erythrocyten, 8000 Leukocyten. Bilirubin (1:20 000) indirekte Reaktion. Resistenz: Beginn der Hämolyse bei 0,48 % Na Cl.

Die Gelbsucht der Patientin selbst wurde in ihrem 8. Lebensjahre entdeckt, mit 17 Jahren war sie sehr krank, anscheinend handelte es sich um eine Cholelithiasis mit Gelbsucht, heftigen Schmerzen in der Gallengegend und Fieber bis 41°. Nach der Genesung fühlte sich die Patientin wieder wohl, zeitweise klagte sie aber über Mattigkeitsgefühl, das immer mit erhöhter Gelbsucht einherging. Seit dem Winter 1921 trat jedesmal während der Menstruation eine sehr schwere Exacerbation ihres Leidens mit starkem Ikterus, Erbrechen und heftigen Schmerzen in der Leber- und Gallengegend auf. Auch jetzt hatte der Anfall mit den Menses eingesetzt, schon am folgenden Tage waren alle Beschwerden vorbei, Patientin war wieder außer Bett. Leider war es bei diesem Anfall und auch in der folgenden anfallsfreien Zeit nicht möglich, eine Blutuntersuchung vorzunehmen. Der Kranken ging es also darauf gut, und erst am 1. Juli 1922 waren nachts mit den beginnenden Menses wieder heftige Koliken in der Lebergegend aufgetreten. Patientin fühlte sich auffallend matt und elend und war stark ikterisch, Temperatur war normal, der Leib weich; es bestand keinerlei

Resistenz und Druckempfindlichkeit in der Gallengegend; das Sensorium war ganz frei. Im Urin war neben reichlich Urobilin auch Bilirubin vorhanden, dagegen kein Eiweiß. Millons Reagens war positiv, das Blutserum stark ikterisch; Bilirubin 1:12 000 (Methode Thannhäuser und Andersen). Im Verlauf der Nacht verschlechterte sich der Zustand rasch, Coma, Cheyne-Stockes'sches Atmen, epileptiforme Krämpfe mit tonisch-klonischen Zuckungen traten in die Erscheinung. Dieser Zustand währte die ganze Nacht, gegen Morgen gingen die epileptiformen Anfälle zurück, das Cheyne-Stockes'sche Atmen mit 18 Sek. langen Atempausen hielt an; O_2-zufuhr bewirkte vorübergehende Besserung. Auf subcutane Normosalinjektion und auf ein Traubenzuckertropfklistier sistierte am Nachmittag das Cheyne-Stockes'sche Atmen ganz, die Kranke reagierte auf Anruf und schluckte sogar etwas, Temp. 39°. Unter fortdauerndem Coma trat nach ruhiger Nacht am anderen Morgen der Tod ein. Die Blutuntersuchung tags zuvor ergab: Erythrocyten 4 100 000, Leukocyten 11 400, im Austrich fanden sich sehr kleine Rote aber sonst keine pathologischen Formen. Die Resistenzprüfung mit ausgewaschenen Erythrocyten ergab: Beginn der Hämolyse bei 0,7 % Null, das Serum gab die direkte Diazoreaktion: Bilirubingehalt 1:12 000. Neben dem Bilirubin ließ sich deutlich Urobilin im Serum nachweisen. Cholesterin: 0,204 %, Reststickstoff: 0,058 %, Harnstoffstickstoff: 0,045 %; Serumeiweiß: (Kjeldahl) 7,5 %.

Die Sektion wurde vorgenommen von Herrn Geh. Rat Prof. Dr. M. B. Schmidt. Es konnte nur die Bauchsektion und von der Bauchhöhle aus ein Teil der Brustsektion ausgeführt werden. Der Sektionsbefund hatte folgendes Ergebnis: Milz unter dem Rippenrand etwas hervorragend, hauptsächlich aber gegen die Wirbelsäule zu vergrößert (Masse 37:18:16). Milzkapsel ziemlich dick, gefeldert durch streifenförmige Verdickungen, ziemlich stark ikterisch. Das Milzgewebe ist beim Schneiden fest, die Schnittfläche blaurot, gar nicht überquellend, gleichmäßig derb. Die Follikel sind gar nicht zu sehen, Trabekel an Zahl und Dicke (Breite) nicht verändert, keine Herde im Milzgewebe. In der Bauchhöhle etwas ikterische Flüssigkeit: ca. 25 ccm; Dickdarm recht weit, Dünndarm mäßig erweitert. In der Gallenblasengegend ist das Mesocolon transversum und das Duodenum strangförmig adhärent. Die Serosa des ganzen Darms ist stark ikterisch. Im Mesenterium des Dünndarms liegt eine tauben-

eigroße verkäste Lymphdrüse, im Duodenum gallig gefärbter Inhalt. Die Gallengangspapille springt stark vor, der Endteil des Gallengangs enthält einen Stein, der die Mündung verlegt. Neben dem Stein läßt sich etwas Galle in den Darm ausdrücken. — Die Nebennierenrinde ist ziemlich fettreich, die Nieren sind mittelgroß, stark ikterisch und sehr schlaff. Die Kapsel ist leicht ablösbar, die Schnittfläche stark ikterisch d. h. gelbbraun, allerdings am Leberpol starke Pseudomelanose. Auch die Schleimhaut des Nierenbeckens ist gallig imbibiert. — Die Leber ist ganz unter dem Rippenrand verborgen, nicht vergrößert. Die Oberfläche ist glatt, gelbbraun; auch auf dem Durchschnitt gelbbraune Farbe. Die Centren der Azini sind gallig grün, im übrigen ist die gelbbraune Verfärbung gleichmäßig über die Azini verteilt. Der Ductus choledochus ist gleichmäßig erweitert, man kann mit Leichtigkeit den kleinen Finger hineinführen. Der Stein, der sein Endteil verlegt, ist haselnußgroß, mißt 12:9:10 mm, ist außen schwarz und leicht höckerig, auf dem Durchschnitt ganz schwarz, concentrisch geschichtet. Die Schleimhaut des Magens und Duodenums ist unverändert. Das Pankreas ist mittelgroß, blaß, etwas ikterisch und im Schwanzteil leicht bräunlich; der Ductus pancreaticus ist mittelweit und wegsam. — Im Fundus der Gallenblase findet sich eine strahlige Narbe, auch sonst ist die Innenfläche balkig gebaut, die Schleimhaut ist grünlich imbibiert; Masse der Leber 28:14:12 cm. Die retroperitonealen Lymphdrüsen längs der Aorta sind nicht vergrößert, ziemlich glatt und blaßgrau. Beide Ovarien sind sehr kräftig, kugelig, stark ikterisch, sonst o. B. — Das Herz ist schlaff, ikterisch, keine deutliche Verfettung. — Lungen: linker Unterlappen fest, hauptsächlich durch Hypostase, grünliche Verfärbung durch aspirierten Magensaft. Auch kleine pneumonische Herde im Unterlappen; rechte Lunge wie linke, jedoch noch mehr Infiltration; keine Tuberkulose in den Lungen. — Der Darminhalt ist stark gefärbt, auch im unteren Teil des Dünndarms und im Dickdarm ist der dünne breiige Inhalt vollständig gallig gefärbt. Die Schleimhaut ist blaß und glatt, die Peyerschen Plaques treten gar nicht hervor.

Der gleichfalls von Herrn Geh. Rat Dr. M. B. Schmidt erhobene histologische Befund ist folgender: Die Milz zeigte die typischen schon oft beschriebenen Veränderungen, die vorwiegend in einem enormen Blutreichtum der roten Milzpulpa bestehen, und zwar liegt das Blut vor-

wiegend in den Milzpulpasträngen, wenig in den Milzsinus. Im frischen Abstrich sind viele blutkörperhaltige große Zellen, offenbar Pulpazellen, aber nur wenig pigmenthaltige Zellen hauptsächlich in den Sinusendothelien. Die Trabekel und Lymphfollikel sind nicht vermehrt und nicht verändert, keine Bindegewebsentwicklung in Pulpa und Follikeln. Leber: Hier ist die Struktur vollkommen erhalten; die Leberzellen sind in großer Ausdehnung mit kleinen Fetttröpfchen versehen. Die Kupffer'schen Sternzellen sind glatt, selten stärker prominent, nirgends Erythrophagie, etwas häufiger, indessen auch nicht sehr reichlich feinkörniges Hämosiderin in ihrem Innern. In den zentralen Teilen der Azini finden sich Häufchen von braunen, feinen Pigmentkörnchen, die durch Sublimat- oder Formolhärtung grün sind, also Gallenfarbstoff darstellen. Gallethromben sind in geringer Zahl in den zentralen Teilen der Azini vorhanden und haben nur einen unbeträchtlichen Durchmesser, woraus zu folgern ist, daß die Gallenstauung gering war. In den kleineren Gallengängen der Glisson'schen Kapsel vielfach Epithelwucherungen, stellenweise mit beträchtlicher Vermehrung des Lumens und zwischen den Epithelien ab und zu Leukocyten. Die Eisenreaktion spricht nur an den genannten Hämosiderinkristallen der Kupffer'schen Sternzellen an. Der Stein zerbröckelt nach dem Trocknen sehr leicht, unter dem Mikroskop entwickelt sich auf H_2SO_4-zusatz sehr stark CO_2, und es bilden sich $CaSO_4$-Kristalle. Dadurch wird das Material fast vollständig gelöst. Cholesterin-Kristalle sind nur spärlich vorhanden. In der Niere vollkommen normale Strukturen, negative Eisenreaktion.

Wir haben hier also einen sicheren Fall von chron. heredit. hämol. Ikterus vor uns, bei dem während einer typischen, mit den Menses einsetzenden Krise unter hohem Fieber rasch schwere Gehirnerscheinungen (Coma, Cheyne-Stokes Atmen und Krämpfe) auftraten und zum exitus führten. Der hohe Bilirubingehalt des Harns, die direkte Diazoreaktion des Serums sowie der erhöhte Cholesteringehalt weisen schon klinisch auf eine Combination von hämolyt. Gelbsucht mit Stauungsikterus hin. Die Sektion ergab außer dem charakteristischen Befund des hereditären hämolyt. Ikterus einen stark erweiterten ductus choledochus mit einem schwärzlichen Bilirubinstein dicht vor der Papilla Vateri, der Galleneingang war neben dem Stein durchgängig, der Darminhalt hatte normale Farbe, die Leber war nur gering verändert. Es

wurde schon oft bemerkt, daß langdauernde Gallenstauungen von Gehirnerscheinungen gefolgt waren, die man als Cholämie erklärte, solche Gehirnsymptome begleiteten aber auch andere Lebererkrankungen, die ohne Gelbsucht verliefen, bei der Autopsie fand man dann hochgradig degenerierte Leberzellen und solche im Zustande des Zerfalls. Derartige Cerebralerscheinungen mit letalem Ausgang wurden beim familiären hämolyt. Ikterus bisher nicht beobachtet. In unserem Fall bestand außer dem reinen hämol. Ikterus noch ein Stauungsikterus ohne schwere anatomische Veränderungen. Der Nichtharnstoff-Reststickstoff, der bei schweren Leberdegenerationen in der Würzburger medizinischen Klinik recht häufig erhöht gefunden wurde, war in unserem Falle normal, der Gesamtreststickstoff dagegen sehr erhöht. Das positive Millon's Reagens konnte im Sinne einer Leberschädigung Verwendung finden.

Die Combination des hämolyt. Ikterus mit Cholecystitis und Pigmentsteinen ist, wie ich schon oben angeführt habe, relativ häufig. Unter den 9 zur Sektion gelangten Fällen von chron. heredit. hämol. Ikterus, über die Meulengracht berichtet, waren 7 mit Pigmentsteinen, die anderen beiden boten Anzeichen einer früheren Cholecystitis. Auch über die Combination von hämol. Ikterus mit Stauungsikterus finden sich Angaben in der Literatur, solche Zufälle wie bei unserer Kranken wurden aber nie beobachtet. Die Frage ist schwer zu entscheiden, inwieweit der tödliche Ausgang in unserem Falle die unmittelbare Folge der schweren hämolytischen Krise, und wie weit die durch den Stein bewirkte complicierende Gallenstauung das schwere Bild auslöste. Der Stein war ohne Zweifel schon lange im Choledochus eingeklemmt gewesen, wofür die starke Gallengangserweiterung sprach, ein Gallenabschluß bestand nicht. Die schweren Zustände, die während des letzten Halbjahres die Menses begleitet hatten mit heftigen kolikartigen Schmerzen in der Lebergegend waren die combinierte Wirkung einer hämolytischen Krise mit einem Gallensteinanfall. Verschlechterungen während der Menses sind beim hämol. Ikterus nichts Ungewöhnliches. Zur Zeit solcher Krisen sind die Schmerzen oft so heftig, daß sie ganz den Gallensteinkolikschmerzen gleichen, auch ohne daß ein Stein vorhanden sein muß. Nägeli und Eppinger berichten über solche Fälle, wo der Chirurg erst bei der Operation von dem Freisein der Gallenwege überzeugt werden konnte. In

unserem Fall war der Gedanke an eine derartige Pseudokolik umso näher gerückt, als die Gallengegend ganz frei und nicht druckempfindlich war; anscheinend genügt in solchen Fällen schon die Zähigkeit der pleiochromen Galle, um solche Schmerzen wachzurufen. Wenn natürlich zu einer solchen Krise noch ein Gallenstein hinzukommt, dann wird ein heftiger Kolikanfall umso leichter entstehen können.

Der Fall lehrt, daß der chron. hereditäre hämolytische Ikterus doch nicht immer ein zwar lästiger aber harmloser Zustand ist, sondern auch zu einem lediglich in dem Leiden begründeten schweren Krankheitsbild mit tödlichem Ausgang führen kann. Durch eine rechtzeitige Milzexstirpation und Operation des Gallensteins hätte die Patientin sicher gerettet werden können.

Zum Schluß ist es mir noch eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Nonnenbruch für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Durchsicht der Arbeit meinen Dank auszusprechen. Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. Morawitz für die liebenswürdige Durchsicht der Arbeit und die Übernahme des Referats.

Literatur.

Meulengracht. Der chron. heredit. hämol. Ikterus Leipzig 1922, Verlag Werner Klinkhardt.

Adler. Die Urobilinurie des gesunden und kranken Organismus. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 140, Jahrg. 1922.

Leschke. Hämolyt. Ikterus und Gicht. Mediz. Klinik Nr. 28, Jahrg. 1922.

K. Mayer. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 171, pag. 1 u. folgende, Jahrg. 1922.

G. Freymann. Allgemeine patholog. Beziehungen beim heredit. hämolyt. Ikterus. Klin. Wochenschrift Nr. 45, Jahrg. 1922.

O. Weber. Fe-gehalt von Kindermilzen beim famil. hämol. Ikterus und bei lymphatischer Leukämie. Monatsschrift für Kinderheilkunde Bd. 23, Heft 5, Jahrg. 1922.

H. Borchardt. Vorkommen von Gallensäuren beim Ikterus und Ikterus dissociatus. Klin. Wochenschrift Nr. 20, Jahrg. 1922. pag. 988—990.

F. Schweriner. Deutsche medizin. Wochenschrift 1921 Nr. 1.

E. Rosenthal und P. Holzer. Mechanischer und dynamischer Ikterus.

A. W. Fischer. Zur Frage des hämolytischen Ikterus. Deutsche med. Wochenschrift Nr. 7, Jahrg. 1920.

Pietro Guizetti. Über hämolyt. Ikterus. Beiträge zur allgemeinen Pathologie u. patholog. Anatomie, Bd. 52, Jahrg. 1912.

M. Gänsslen. Über hämol. Ikterus. Deutsches Archiv für Klin. Med. Bd. 140, Heft 3/4, S. 210 u. folgende, Jahrg. 1922.

K. Naswitis. Deutsche Mediz. Wochenschrift, Jahrg. 1912, Nr. 43, pag. 1441 u. folgende.

H. Borchardt. Beobachtungen u. Erfahrungen über Gallensäuren bei Ikterus im Harn, Blut, Duodenalsaft und Liquor cerebrospinalis. Klin. Wochenschrift 1923 Nr. 12.

K. Retzlaff. Experim. u. Klin. Beiträge zur Pathologie des Ikterus 1923, Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Bd. 34, pag. 133—194.

Aschoff. Das reticulo-endotheliale System und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. Münch. Med. Wochenschrift. Jahrg. 1922, Nr. 37, pag. 1352.

E. Rosenthal und Melchior. Untersuchungen über die Topik der Gallenfarbstoffbildung. Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakol. Bd. 94. Heft 1/2, pag. 28, Jahrg. 1922.

Mac Adam, William u. Cecilia Shoskin. The cholesterol content of the blood in anaemia and its relation to the splenic function. Anat. journal of med. Bd. 16, Nr. 63, pag. 193—203, Jahrg. 1923 u. Brit. med. journal Nr. 3233, pag. 1170/71, Jahrg. 1922.

G. Lepehne. Über den heutigen Stand der Physiologie und Pathologie der Milzfunktion. Deutsche Med. Wochenschrift 1922, Nr. 48, pag. 1606—1607.

E. Seifert. Experim. Beitrag zur Frage der Milzausschaltung. Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 48, pag. 2374—2376.

E. Rosenthal und P. Holzer. Chemie d. Blutes bei anämischen Krankheitszuständen. Biochem. Zeitschr., Bd. 108, pag. 200—234.

E. Aschenheimer. Über familiären hämol. Ikterus. Münch. med. Wochenschrift 1910, Nr. 24, pag. 1281.

J. Weicksel. Über die Funktion der Milz unter physiolog. und patholog. Verhältnissen. Zeitschrift für Klin. Mediz. 1922, Bd. 94, H. 1/3, pag. 90—100.

E. Rosenthal, A. Moses u. E. Petzel. Weitere Untersuchungen zur Frage der Blockade des reticuloendothelialen Apparates. Zeitschrift für die gesamte exper. Med. Bd. 41, Heft 4/6, pag. 405—419.

C. Szokalski. Die hämolyt. Gelbsucht im Lichte der neuesten Forschungen. Zeitschr. für Klin. Medizin 1916, Bd. 83, pag. 218.

M. B. Schmidt. Virchow-Archiv, Bd. 148.

Thannhäuser und Czoniczer. Erkrankungen des intermediären Purinstoffwechsels. Archiv für Klin. Medizin 1921. Bd. 135, Heft 1/2.

Klaus und Kalberlah. Berliner Klin. Wochenschrift, Jahrg. 1906.

Lebenslauf.

Ich, Adolf Emil Jestädt, bin geboren am 14. 4. 01 zu Rückers, Kreis Fulda, als Sohn des Lehrers Leo Jestädt und seiner Gemahlin Lina, geb. Seng. Nach 5jährigem Volksschulbesuch trat ich Ostern 1912 ins Gymnasium zu Fulda ein und erhielt im Frühjahr 1920 das Reifezeugnis an genannter Anstalt. Hierauf bezog ich die Universität in Würzburg, wo ich vom Sommer-Semester 1920 bis Ende Sommer-Semester 1922 immatrikuliert war. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Herbst 1922. Im Winter-Semester 1922/23 bis Ende Sommer-Semester 1923 war ich an der Universität in Marburg a. d. Lahn eingeschrieben. Im Winter-Semester 1923 kehrte ich nach Würzburg zurück, wo ich mein Studium vollendete. Das ärztliche Staatsexamen bestand ich in Würzburg am 28. Mai 1925.